

Translation

Rec'd PCT/PTO 17 DEC 2004 PCT/EP2003/00594

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



10/578667

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Sangui228-03	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/005948	International filing date (day/month/year) 06 June 2003 (06.06.2003)	Priority date (day/month/year) 18 June 2002 (18.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/48		
Applicant SANGUIBIOTECH GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input checked="" type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 November 2003 (19.11.2003)	Date of completion of this report 14 October 2004 (14.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

EP2003/005948

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-35, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. 1-16,21(part),22-24, filed with the letter of 17 June 2004 (17.06.2004),  
Nos. 17-20,21, filed with the letter of 30 September 2004 (30.09.2004).

☒ the drawings, sheets/fig 1/2-2/2, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/005948

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 20-24

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-24 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

**Non-establishment of opinion with regard to novelty,  
inventive step and industrial applicability**

Independent claims 20 and 21 relate to subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no expert opinion has been established in respect of the industrial applicability of the subject matter of said claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

The present claim 20 includes inseparable cosmetic and therapeutic or prophylactic skin treatment methods.

The same applies accordingly to dependent claims 22 to 24.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 03/05948

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

## 1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 92 18147 A (AFFINITY BIOTECH INC)  
29 October 1992
- D2: EP-A-0 753 311 (INST ADVANCED SKIN RES INC)  
15 January 1997
- D3: WO 01/91728 A (UNIV MICHIGAN; WU HUAI LIANG  
(US); WEINER NORMAN D (US); BAKER JAM)  
6 December 2001

## 2.1 This international application currently claims

- a microemulsion, suitable for topical application, which contains
  - 45 to 90% by weight of a liquid oil phase,
  - 5 to 40% by weight of a mixture of
    - non-ionic W/O and O/W surfactant(s) with
    - HLB values from 3 to 7 and from 9 to 18 respectively
  - in a ratio of 1:4 to 1:1.2, and
- 1 to 10% by weight of water,
- is free from crosslinking agents, and
- remains in microemulsion form on the addition of water up to weight percentages over 50% by

- weight (claim 1) and
- a method for the production of a microemulsion of that kind (claim 19).
- 2.2 The microemulsion defined in the invention preferably also contains biological oxygen carriers (claim 3), especially haemoglobin (claim 13).
- 3.1 A microemulsion is a thermodynamically stable system; the distinction between W/O and O/W emulsions in the present claims 1 and 18 can therefore be regarded only as an indication of the quantitative ratios of water phase and oil phase.
- 3.2 The functional terms "surfactant" and "emulsifier" do not relate to different groups of substances as the present wording of claim 1 suggests. The feature indicated in (c) of claim 1 will not therefore be considered further in this report, since it is regarded as redundant in the light of the feature indicated in (b).
4. The amended claims meet the requirements of PCT Article 34(2)(b).

The feature "for topical use" inserted into claim 1 is based on the passage on page 13, lines 16 to 18, of the description; the feature "non-ionic" and the HLB ranges inserted were originally incorporated in claim 6; the new claim 3 is based on the original claim 13; the clarification in claim 6 follows from the wording of page 8, line 11; following the introduction of the feature of topical application in claim 1, a now redundant passage has been deleted from claim 18.

## 5. PCT Article 33(2)

5.1 In example 19 (cf. example 15, Group B), D1 discloses a microemulsion capable of further water absorption and containing 68.3% by weight of an oil (Captex® 200), 24.8% by weight of a mixture of non-ionic W/O and O/W surfactants of the required HLB values in a weight ratio of 1:2 (Capmul® MCM and Cremophor® EL), 1.6% by weight of the emulsifier lecithin (Centrophase® 31), 5.3% by weight of water, and a peptide as water-soluble active ingredient. The particle size is given as 20 to 60 nm (page 23, lines 3 to 9).

It is, however, not absolutely clear from the context whether the microemulsion in this example also remains a microemulsion on dilution with water (cf. D1, page 22, line 3 to page 23, line 17).

The subject matter of the present claim 1 is therefore novel over D1.

5.2 In example 12, D2 discloses a microemulsion suitable for topical application and containing 89% by weight of an oil component, 10% by weight of a mixture of a W/O surfactant and an O/W surfactant in a weight ratio of 1:1.5 (the sodium salt of dodecyl sulphate and the diglycerol monoester of oleic acid), 1% by weight of water, and amaranth as water-soluble active ingredient. The particle size is given as 52 nm. The emulsion remains stable even following the addition of 50% by volume of water. Corresponding microemulsions are also disclosed in examples 1, 5, 8, 9 and 11, in some cases also

containing electrolyte as additive (examples 1 and 5).

According to the present claim 1, however, non-ionic surfactants are used. The subject matter of claim 1 is therefore novel over D2.

- 5.3 Since claim 19 refers back to claim 1, its subject matter must also be considered novel over the prior art.

6. PCT Article 33(3)

D3 is considered the closest prior art.

D3 provides thermodynamically stable nanoemulsions for the topical application of biological active ingredients. In example 7 of D3, the same W/O and O/W surfactants (Span 80® and Tween 80®) are used as in the present application, although in opposite quantitative ratios (cf. D3, page 3, line 19 to page 4, line 3). The variation in the quantitative ratio is set in relation to the rate of skin permeation.

The teaching of D3 therefore points away from the solution proposed in the present application. Claim 1 and, accordingly, claim 19 (see point 5.3 above) therefore involve an inventive step.



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

10/518467

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

RECEIVED

15 OCT 2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts Sangu228-03	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/05948	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 18.06.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/48		
Anmelder SANGUIBIOTECH GmbH		

1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  19.11.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  14.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Werner, S Tel. +49 89 2399-7640 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-35 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-16, 21 (Teil), 22-24 eingegangen am 17.06.2004 mit Schreiben vom 16.06.2004  
17-20, 21 (Teil) eingegangen am 30.09.2004 mit Schreiben vom 30.09.2004

**Zeichnungen, Blätter**

1/2, 2/2 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/05948

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 20-24

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 20-24 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung  
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-19

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche 1-19

Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche 1-19

Nein: Ansprüche:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/05948

---

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Unabhängige Ansprüche 20 und 21 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Gegenwärtiger Anspruch 20 umfasst untrennbar kosmetische und therapeutische bzw. prophylaktische Verfahren zur Hautbehandlung.

Gleiches gilt entsprechend für die abhängigen Ansprüche 22-24.

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 92 18147 A (AFFINITY BIOTECH INC) 29. Oktober 1992
- D2: EP-A-0 753 311 (INST ADVANCED SKIN RES INC) 15. Januar 1997
- D3: WO 01/91728 A (UNIV MICHIGAN; WU HUAI LIANG (US); WEINER NORMAN D (US); BAKER JAM) 6. Dezember 2001

2.1 Diese internationale Anmeldung beansprucht gegenwärtig

- eine Mikro-Emulsion, geeignet zur topischen Applikation, die
- 45-90 Gew.% einer flüssigen Ölphase,
- 5-40 Gew.% einer Mischung aus
- nicht-ionischen W/O- und O/W-Tensid(en) mit
- HLB-Werten zwischen 3 und 7 bzw. 9 und 18
- im Verhältnis 1:4 - 1:1,2 und
- 1-10 Gew.% Wasser enthält,
- frei von Vernetzern ist und
- bei Zugabe von Wasser bis zu Gewichtsanteilen über 50 Gew.% als Mikro-Emulsion erhalten bleibt (Anspruch 1) sowie

- ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Mikro-Emulsion (Anspruch 19).
- 2.2 Bevorzugt enthält die erfindungsgemäße Mikro-Emulsion weiterhin biologische Sauerstoffträger (Anspruch 3), insbesondere Hämoglobin (Anspruch 13).
- 3.1 Eine Mikro-Emulsion stellt ein thermodynamisch stabiles System dar, die in gegenwärtigen Ansprüchen 1 und 18 formulierte Unterscheidung im Sinne von W/O- und O/W-Emulsionen kann daher nur im Sinne einer Bezeichnung der Mengenverhältnisse von Wasser- und Ölphase gesehen werden.
- 3.2 Die funktionellen Begriffe "Tensid" und "Emulgator" beziehen sich nicht, wie durch die gegenwärtige Formulierung von Anspruch 1 suggeriert, auf unterschiedliche Gruppen von Substanzen. Im folgenden wird daher das im Anspruch 1 mit c) gekennzeichnete Merkmal nicht weiter berücksichtigt, weil es als redundant zu dem mit b) gekennzeichneten Merkmal aufgefasst wird.
- 4. Die geänderten Ansprüche entsprechen den Erfordernissen des Artikels 34(2)(b) PCT.

Das in Anspruch 1 eingefügte Merkmal "zur topischen Anwendung" gründet auf der Passage der Beschreibung auf Seite 13, Zeilen 16-18, das Merkmal "nicht-ionisch" sowie die eingefügten HLB-Bereiche wurden ursprünglich in Anspruch 6 eingeführt; neuer Anspruch 3 gründet auf ursprünglichem Anspruch 13; die Klarstellung in Anspruch 6 ergibt sich aus dem Wortlaut der Seite 8, Zeile 11; nach Einführung des Merkmals der topischen Anwendung in Anspruch 1 wurde aus Anspruch 18 eine nunmehr redundante Passage gestrichen.

## **5. Artikel 33(2) PCT**

- 5.1 Dokument D1 offenbart in Beispiel 19 (vgl. Beispiel 15, Gruppe B) eine zur weiteren Aufnahme von Wasser befähigte Mikro-Emulsion, enthaltend 68,3 Gew.% eines Öls (Captex® 200), 24,8 Gew.% eines Gemisches aus nicht-ionischen W/O- und O/W-Tensiden der geforderten HLB-Werte im Gewichtsverhältnis 1:2 (Capmul® MCM und Cremophor® EL), 1,6 Gew.% des Emulgators Lecithin (Centrophase® 31), 5,3 Gew.% Wasser, sowie ein Peptid als wasserlöslichen Wirkstoff. Die Partikelgröße ist mit 20-60 nm angegeben (Seite 23, Zeilen 3-9).  
Allerdings läßt sich aus dem Zusammenhang nicht unzweifelhaft ableiten, dass

auch die Mikro-Emulsion dieses Beispiels bei Verdünnung mit Wasser als Mikro-Emulsion erhalten bleibt (vgl. D1, Seite 22, Zeile 3 bis Seite 23, Zeile 17).

Der Gegenstand des gegenwärtigen Anspruchs 1 ist daher neu gegenüber D1.

- 5.2 Dokument D2 offenbart in Beispiel 12 eine Mikro-Emulsion, geeignet zur topischen Applikation, enthaltend 89 Gew.% einer Ölkomponente, 10 Gew.% eines Gemisches aus einem W/O- und einem O/W-Tensid im Gewichtsverhältnis 1:1,5 (das Natriumsalz des Dodecylsulfats und den Diglycerolmonoester der Ölsäure), 1 Gew.% Wasser, sowie Amaranth als wasserlöslichen Wirkstoff. Die Partikelgröße ist mit 52 nm angegeben. Die Emulsion bleibt auch nach Zugabe von 50 Vol.-% Wasser stabil. Entsprechende Mikro-Emulsionen sind auch in den Beispielen 1, 5, 8, 9 und 11 offenbart, teilweise zusätzlich Elektrolyt als Zusatzstoff enthaltend (Beispiele 1 und 5).

Gemäß gegenwärtigem Anspruch 1 werden jedoch nicht-ionische Tenside eingesetzt, womit dessen Gegenstand neu gegenüber D2 ist.

- 5.3 Nachdem Anspruch 19 auf Anspruch 1 rückbezogen ist, muß auch dessen Gegenstand als neu gegenüber dem Stand der Technik angesehen werden.

## **6. Artikel 33(3) PCT**

Als nächstliegender Stand der Technik wird D3 angesehen.

D3 stellt thermodynamisch stabile Nano-Emulsionen zur topischen Applikation biologischer Wirkstoffe zur Verfügung. Dort werden in Beispiel 7 mit Span 80® und Tween 80® die selben O/W- und W/O-Tenside wie in der gegenwärtigen Anmeldung eingesetzt, allerdings in entgegengesetzten Mengenverhältnissen (vgl. D3, Seite 3, Zeile 19 bis Seite 4, Zeile 3). Die Variation des Mengenverhältnisses wird in Beziehung zu der Geschwindigkeit der Hautpermeation gesetzt.

Somit führt die Lehre aus D3 von der gegenwärtig vorgeschlagenen Lösung weg. Infolgedessen beruhen Anspruch 1 und entsprechend Punkt 4.3 ebenso Anspruch 19 auf erfinderischer Tätigkeit.

**Patentansprüche**

1. Wasser – in Öl – Mikro - Emulsion zur topischen Anwendung mit binärer Phasen- und Wirkstoffdifferenzierbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass sie Vernetzerfrei  
5 ist und
- a) 45 bis 90 Gew. % einer flüssigen Ölphase,
  - b) 5 bis 40 Gew. % einer Mischung aus einem oder mehreren nicht ionischen W/O- Tensiden mit einem HLB-Wert von 3 bis 7 und einem oder mehreren nicht ionischen O/W- Tensiden mit einem HLB-Wert von 9 bis 18 im  
10 Verhältnis 1:4 bis 1:1,2 ;
  - c) 0,01 bis 20 Gew. % eines oder mehrerer Emulgatoren;
  - d) 0,00 bis 15 Gew. % eines oder mehrerer ein- oder zweiwertigen C<sub>1-8</sub>-Alkohole;
  - e) 1 bis 10 Gew. % Wasser oder wässrigen Lösungen  
15 aufweist, wobei die Mizellen dieser primären Mikro- Emulsion eine Partikelgröße von 20 bis 400 nm aufweist und die Emulsion sich durch Umsetzung mit einer Wasserphase wahlweise in eine sekundäre W/O- Mikro-Emulsion umwandelt oder in eine O/W- Mikro - Emulsion konvertierbar ist.
- 20 2. Wasser -in Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0 bis 30 Gew. % eines oder mehrerer wasserlöslicher oder fettlöslicher Wirkstoffe oder Mischungen von Wasser- und Fettlöslichen Wirkstoffen enthält.
3. Wasser- in Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,  
25 dass sie 0,001 bis 20 Gew. % eines oder mehrerer biologischer Sauerstoffträger aufweist.
4. Wasser -in Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich 0 bis 15 Gew. % Zusatzstoffe vorhanden sind.  
30
5. Wasser -in Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass sie



- a) 50 bis 80 Gew. % einer Ölphase
- b) 5 bis 40 Gew. % einer Mischung aus einem oder mehreren W/O- und einem oder mehreren O/W- Tensiden;
- c) 0,1 bis 10 Gew. % eines oder mehrerer Lecithine, Phosphatidylcholine oder Derivaten oder Mischungen hiervon als Emulgator;
- d) 0,0 bis 10 Gew. % eines oder mehrerer ein- oder zweiwertigen C<sub>1-8</sub>- Alkohols aufweist
- e) 1 bis 10 Gew. % Wasser oder wässrigen Lösungen aufweist.

10

6. Wasser- in – Öl- Mikro – Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie 0,01 bis 15 Gew. % eines oder mehrerer Alkohole gemäß d) enthält.

15

7. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Lecithin, Phosphatidylcholin oder Derivat hiervon ausgewählt ist aus Phosphatidylcholin, Sojalecithin, Eilecithin, Gemische aus Phosphatidylcholin und Lecithin in unterschiedlichen Anteilen oder Mischungen hiervon.

20

8. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 , dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol ausgewählt ist aus Ethanol, Isopropanol, Butanol, 1,6-Oktandiol, 1,2-Hexandiol.

25

9. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie wasserlösliche Wirkstoffe enthält, die ausgewählt sind aus Aminosäuren, Peptiden, Protein-Hydrolysaten, Proteinen, Sacchariden, Oligosacchariden, Polysacchariden und Derivaten, Hormonen und Hormon-ähnlichen Stoffen, Antioxidantien, Vitaminen und Provitaminen, AHA-Säuren, NMF, Oxidationsmitteln, pflanzlichen Extrakten, Flavonoiden und pflanzlichen Polyphenolen oder Mischungen hiervon.

30

10. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie fettlösliche Wirkstoffe enthält, die ausgewählt sind aus Antioxidantien, Vitaminen und Provitaminen, ungesättigten Fettsäuren, Ceramiden, ätherische Ölen oder Mischungen hiervon.

5

11. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie dermatologisch wirksamen Mitteln, ausgewählt aus Hormonen und Hormon- ähnlichen Stoffen, Antymikotika, Narbenmittel, Gerbstoffe, Teere, Keratinolytika, Keratinoplastika, Photocumarinen, Azelainsäure oder Mischungen hiervon.

10

12. Wasser – in – Öl- Mikro- Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Zusatzstoffe Elektrolyte, Oxidantien, chelatirende Stoffe, Diffusionsverstärker, Penetrationsförderer, Feuchthalter oder Mischungen hiervon enthalten sind.

15

13. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie biologische Sauerstoffträger, ausgewählt aus nativem, modifiziertem oder unmodifiziertem Hämoglobin, Myoglobin oder Mischungen hiervon in einer Gesamtmenge von 0,001 bis 20 Gew. % enthält.

20

14. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiterhin Antioxidantien, Gluthation, Superoxid- Dismutase, Melatonin, Flavonoide, Aminosäuren oder Mischungen hiervon enthält.

25

15. Wasser- in – Öl Mikro – Emulsion gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiterhin Glukose enthält.

16. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich Vitamine und Provitamine in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Gew. % enthält.

30



17. Wasser- in- Öl- Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass sie Pflanzenextrakte in einer Menge von 0,1 Gew. % bis 5 Gew. %, 0,1 Gew. % bis 5 Gew. %, ätherische Öle, 0,1 Gew. % bis 10 Gew. % AHA-Säuren, 0,01 bis 0,3 Gew. % Hormone oder Hormon- ähnliche Stoffe, 0,1 bis 5 Gew. % essentielle Fettsäuren, Ceramide oder Mischungen hiervon aufweist.
18. Topisch applizierbare Zubereitung in Form einer Mikro - Emulsion, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Mischung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17 mit 0,1 bis 90 Gew. % einer Wasserphase, wobei die Zubereitung dann 1 bis 50 Gew. % der Ölphase aufweist und eine W/O oder eine O/W- Mikro - Emulsion darstellt.
19. Verfahren zur Herstellung einer Mikro- Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man die Ölphase, ggf. mit darin vorhandenen fettlöslichen Wirkstoffen, enthaltend das oder die Tenside, den oder die Emulgatoren, sowie den oder die Alkohole und ggf. Zusatzstoffe, mit einer Wasserphase, und ggf. dem oder den wasserlöslichen Wirkstoffen, ggf. Zusatzstoffen, bei Temperaturen von 10 bis 30 ° C miteinander vermischt, und die so erhaltene primäre W/O- Mikro- Emulsion ggf. mit einer Wasserphase, die ggf. weitere wasserlösliche Wirkstoffe , ggf. Zusatzstoffe aufweisen kann, in eine sekundäre W/O- oder einer sekundären O/W- Mikro- Emulsion überführt.
20. Verwendung einer Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 als kosmetische Zubereitung zur topischen Behandlung einer allergisch, bakteriell, immunologisch, durch äußere Einflüsse beeinträchtigten, irritierten, beschädigten oder degenerierten Haut oder zur Behandlung, Pflege von Haar.
21. Verwendung einer Mikro-Emulsion gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung einer dermatologische(n), pharmazeutische(n) Zubereitung zur topischen Behandlung einer allergisch, bakteriell, immunologisch, durch äußere

Einflüsse beeinträchtigten, irritierten, beschädigten oder degenerierten Haut oder zur Behandlung, Pflege von Haar.

- 5 22. Verwendung gemäß Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass altersbedingt irritierte oder veränderte Haut behandelt wird.
23. Verwendung gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass eine Zubereitung gemäß Anspruch 2, 13 bis 15 eingesetzt wird.
- 10 24. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 20 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass die Emulsion flüssig ist und aufgesprüht wird oder als Gel aufgetragen wird.